Aus der Medizinischen Klinik der Universität in Breslau
Direktor: Geh.-Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski

Über die Veränderung des Kalkspiegels im menschlichen Blutserum bei Inhalation von Kalk und Adrenalin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin und Chirurgie bei
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-
Wilhelms-Universität
zu Breslau

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von

Walter Riesenfeld

Arzt in Breslau

Breslau 1925
Druckerei Leopold Freund

Gedruckt mit Genehmigung der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-
Universität zu Breslau

---

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Schäffer
2. Berichterstatter: Geh.-Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski

Meinem Vater
und dem Andenken meiner Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543121_0189

Die Verfolgung des Schicksals der dem Körper auf dem Inhalationswege einverleibten Substanzen ist von der wissenschaftlichen Forschung bisher sehr stiefmütterlich behandelt worden. Es mag dies wohl hauptsächlich seinen Grund darin haben, daß es leider immer noch nicht möglich ist, eine genaue Dosierung der inhalierten Stoffe vorzunehmen, und so sind wohl gerade an dieser Unzulänglichkeit alle Versuche, die uns ein Urteil über die Mengen der bei der Inhalation wirklich in Blut und Gewebe übergehenden Medikamente gestatten, gescheitert. In der Literatur finden sich nur verhältnismäßig wenige Angaben über Versuche, die in dieser Richtung angestellt worden sind.

Wohl als erster hat sich Wasbutzky [1]). im Jahre 1879 mit dieser Frage eingehender beschäftigt. und zwar hat er Kaninchen verschiedene Gifte in die Trachea injiziert und aus ihrem Auftreten im Harn und Blut oder aus der Zeit, die bis zum Auftreten von Vergiftungserscheinungen und bis zum exitus letalis verstrich, Schlüsse auf die Resorptionsfähigkeit der Lungen gezogen. Schon bei diesen ersten Untersuchungen zeigten sich zwei sehr auffallende Tatsachen, nämlich daß die so injizierten Stoffe eher im Harn, als im Blut auftraten, und daß die Wirkung von Narcoticis eher als bei anderer Applikationsweise einsetzte. Folgt aus dem ersteren Verhalten, daß die Resorption vornehmlich auf dem Lymphwege in der mit Lymphgefäßen reichlich versehenen Lunge vor sich geht, so kann man aus der Wirkungsweise der Narcotica auf die enorme Resorptionsfähigkeit der Lungen schließen, was ja auch bei der Größe der respiratorischen Oberfläche der Lungen ohne weiteres klar ist, sobald einmal ihre Eigenschaft als Resorptionsorgan feststeht.

Peiper [2]) hat die Versuche Wasbutzkys aufgenommen und erweitert. Auch er benutzte Tiere, Kaninchen und

[1]) Inangural-Dissertation Königsberg 1879

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 8. Heft 4

Hunde. So fand er, daß Vergiftungserscheinungen bei in die Trachea injiziertem Strychnin. nitric. schon nach $1^1/_2$ Minuten eintraten, während die gleiche Dosis subcutan erst nach 10 Minuten Vergiftungserscheinungen auslöste. Daß die Quantität der applizierten Stoffe eine Rolle spielt, erhellt daraus, daß bei größeren Dosen die Wirkung schon viel früher einsetzte, so bei Strychnin in 15—20 Sekunden Ebenso verhielten sich Curare, Atropin und Kalium nitricum. Salizylsäure trat schon nach einer Minute im Urin auf. Ein Unterschied zeigte sich je nach der Stellung der Tiere bei dem Versuch, indem in vertikaler Stellung eine Beschleunigung der Wirkungen gegenüber der horizontalen deutlich zu erkennen war, weil so die Ausbreitung der Flüssigkeiten ausgiebiger und die Resorptionsmöglichkeit besser ist. Schon Peiper ahnte etwas — worauf wir später noch eingehender zu sprechen kommen — von den Beziehungen des vegetativen Nervensystems zu den Inhalationsvorgängen, indem er dieselben Versuche nach vorheriger Durchschneidung von Vagus und Sympathicus anstellte. Es zeigte sich, daß in der Resorptions- bezw. Wirkungsgeschwindigkeit der applizierten Substanzen keine Aenderung gegenüber der Norm eintrat.

Sehrwald[1]) fand ebenfalls bei Tieren, denen er die verschiedensten Stoffe in die Trachea injizierte, daß diese durch die Lunge schneller als durch Darmtractus und subcutanes Bindegewebe resorbiert wurden. Verlangsamung der Resorption trat durch Verminderung der Konzentration aber auch bei pathologischen Veränderungen des Lungengewebes ein. Sehrwald läßt es dahingestellt, ob diese Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar seien.

Handelte es sich bisher bei den inhalierten Substanzen nur um körperfremde Stoffe, so haben wir es bei den Versuchen, die Heubner und Rona[2]) an Katzen anstellten, mit körpereignen zu tun. Diese Autoren verfolgten die Veränderung des Serumkalkspiegels bei subcutaner und intravenöser Applikation und seine Veränderungen nach der Inhalation von Calcium chloratum. Es seien die Ergebnisse dieser Versuche, soweit sie für einen Vergleich mit dem beim Menschen gefundenen in Betracht kommen, hier angeführt. Die Katzen wurden täglich in der gleichen Weise ernährt. Die Inhalation wurde nach der Tracheotomie mittels Trachealkanüle ausgeführt.

[1]) D. Arch. f. klin. Med, 39, Heft 1 und 2

[2]) Biochem. Ztschr. 93 S. 187

Versuch	Dauer der Inhalation in Std.	Aderlaß nach der Inhalation in Std.	Steigerung in %
20	0,8	0,2	19
21	0,8	0,2	16
22	1,2	0,4	34
23	0,8	0,2	13
24	1,3	0,4	8
25	0,5	1,0	8
26	1,5	0,3	11

Es zeigte sich also, daß es mit Hilfe der Inhalation möglich ist, den Blutkalkspiegel im günstigsten Falle bis auf $^1/_3$ über die Norm zu erhöhen. Diese Werte blieben allerdings hinter denen, die bei subcutaner und intravenöser Zufuhr gefunden wurden, erheblich zurück. Bei subcutaner Injection stieg der Serumkalkspiegel bis auf das $1^1/_2$ Fache, bei intravenöser bis auf das 2—3 Fache der Norm an. Heubner und Rona schließen aus ihren Versuchen, daß es gelingt, auch beim Menschen den Blutkalkspiegel mit Hilfe der Inhalation zu erhöhen. Da sie jedoch bei ihren Versuchen bis hart an die Grenze der letalen Dosen herangehen mußten, um eine Wirkung zu erzielen, stellten sie als sehr zweifelhaft hin, ob es möglich sein werde, den menschlichen Blutkalkspiegel therapeutisch im Sinne einer Steigerung zu beeinflussen.

Rey[1])., der sich in Tierversuchen mit der Frage der Resorption und Ausscheidung von Calcium beschäftigte, fand nach subcutaner Anwendung im Blute einen auf das Doppelte erhöhten Kalkspiegel.

Am Menschen hat erst Jansen[2]). in seinen „Kalkstudien am Menschen" Aufschlüsse über die Veränderung des Kalkspiegels bei peroraler, subcutaner und intravenöser Zufuhr von Kalkpräparaten gegeben. Er findet bei diesen Untersuchungen, daß kleine Dosen peroral ohne Einfluß auf den Kalkspiegel sind: große allerdings nur, solange sie verabreicht werden, eine Erhöhung des Kalkspiegels zur Folge haben. Auch bei subcutaner Anwendung findet dieser Autor Erhöhung des Kalkspiegels und zwar eine um so größere, je größer die zugeführte Dosis war (er benutzte das von der Fa. Bayer hergestellte, wenig reizende isobuttersaure Calcium, Optochal). Er fand ein Maximum der Steigerung zwischen der ersten und zweiten Stunde und zwar um 20—50%. Bei intravenöser Zufuhr fand er

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 35 H. 4/5.

[2]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1918 pag. 168, Bd. 145 H. 3/4.

ebenfalls einen raschen Aufstieg mit dem Maximum innerhalb 10 Minuten mit allmählichem Abfall. Die Anfangswerte waren im Serum erst nach länger als zwei Stunden erreicht.

Aus diesen Versuchen, die in allen Punkten mit den Katzenversuchen von Heubner und Rona übereinstimmen, ging hervor, daß eine Erhöhung des Kalkspiegels auch beim Menschen möglich ist, daß diese Erhöhung jedoch nicht auf die Dauer erhalten werden kann.

Ich habe mich nun auf Anregung von Herrn Priv.-Dozent Dr. Schäffer an der Breslauer Medizinischen Universitätsklinik zunächst mit der Frage befaßt, ob es möglich ist, auch mithilfe der Inhalation von Calcium den Kalkspiegel im menschlichen Blutserum zu erhöhen,

Die Ernährung der Patienten wich nicht von ihrer gewöhnlichen ab, nachdem durch die übereinstimmenden Urteile aller Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten (Jansen loco cit., Herzfeld und Lubowski[1]., R. Mayer[2])), der Kalkspiegel unabhängig von der Nahrungsaufnahme sehr konstant seine Höhe bei demselben Individuum beibehält. Wir können uns wohl diese auffallende Konstanz des Kalkspiegels am besten erklären, wenn wir sie mit der Konstanz der H-Ionenkonzentration vergleichen. Auch die Ca-Ionen dürften in ähnlicher Weise wie die H-Ionen im Blute gepuffert sein, und nur die Zufuhr großer Mengen freier Ca-Ionen dürfte imstande sein, diese Pufferung zu lösen. Freilich können wir die Konzentration der Ca-Ionen auch durch Aenderung der Puffersubstanzen beeinflussen, worauf Brinkmann[3]). hinweist. Nach diesem Autor kommt Calcium im Blute in drei Formen vor: 1. als freien Ion, 2. als nicht dissoziiertes Calcium (an-HCO_3 gebundenes) 3. als colloidales an Eiweis gebundenes nicht diffusibles Calcium. Im Blute herrscht nun die für die physiologischen Funktionen optimale Konzentration der Ca-Ionen vor, wie Brinkmann an Versuchen über Haemolyse mit Zusatz von Calc. chlorat. und Hamburger und Brinkmann[4]). an Durchströmungsversuchen der Niere mit Glukose-Ringerlösung unter Veränderung des Calciumgehaltes zeigen konnten.

Die Kalkbestimmungen führte ich unter Benutzung der Methode von de Waard[5]). in folgender Weise aus: Aus der

[1]) Dtsch. Med. Woch. 1923 19 u. 20.
[2]) Arch. f. Kinderheilkunde 70, 170.
[3]) Biochem. Ztschr. 95 pag 101.
[4]) ebenda 88 pag. 97.
[5]) Biochem. Ztschr. Bd 97 S.176 ff.

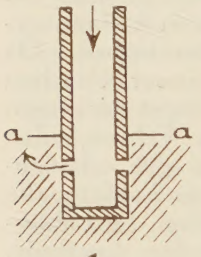
Armvene werden durch Venenpunktion ca. 5 ccm Blut entnommen; von dem sich abscheidenden Serum wird genau 1 ccm mit 0,5 ccm gesättigter Ammoniumoxalatlösung versetzt und hierdurch das Calcium als Oxalat gefällt. Nach mindestens $^1/_2$ stündigem Stehen wird zentrifugiert und der Niederschlag dreimal mit wenig destilliertem Wasser ausgewaschen. Nach Abgießen des letzten Waschwassers wird der Niederschlag in 0,3 ccm verdünnter Schwefelsäure (1:3) aufgelöst und aus einer Mikrobürette gegen $\frac{n}{100}$ Kaliumpermaganatlösung, die jedesmal frisch aus einer $\frac{n}{10}$ -Lösung hergestellt und gegen $\frac{n}{100}$ Oxalsäure eingestellt wird, solange titriert, bis eine leicht rosarote Färbung mindestens 1 Minute bestehen bleibt. 1 ccm der verbrauchten KMn 04 -Lösung entspricht 0,02 mg Ca. Ich benutzte anfangs die von de Waard angegebenen unten mit einem kleinen cylindrischen Ansatz versehenen Zentrifugierröhrchen. Da sich jedoch Schwierigkeiten beim Reinigen dieser Röhrchen herausstellten und beim Titrieren das Zentrifugat mit einem Glasstab aufgerührt werden muß, was zu Fehlerquellen Anlaß geben kann, benutzte ich später unten spitz zulaufende Zentrifugierröhrchen. De Waard gibt als Fehlerquelle der Methode 0,2 mg % an. Ich selbst prüfte die Fehlerquelle an Doppelbestimmungen mit folgendem Ergebnis:

Bestimmung	1. Wert in mg. %	2. Wert	Fehler
A	10,0	10,4	0,4
B	9.6	9,2	0,4
C	10,8	10,6	0,2
D	10,4	10,0	0,4
E	10,8	10,8	0,0
		Mittel:	0.28 mg %

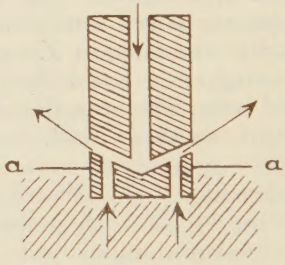
Nachdem ich mich an Doppelbestimmungen, die ich auch bei den ersten Inhalationsversuchen anstellte, von der gleichen Fehlerquelle überzeugen konnte, machte ich bei den späteren Versuchen nur einfache Bestimmungen, zumal ja die von mir gefundenen Werte bei den meisten Versuchen weit außerhalb dieser Fehlergrenze lagen (dieselbe Fehlergrenze findet Glaser bei seinen Kalkbestimmungen, über die weiter unten berichtet wird.)

Die Inhalation erfolgte aus einem Vernebler nach Spieß-Dräger mit Aluminiummaske. Der Druck wurde durch einen Elektrokompressor auf 2—3 Atmosphären

gehalten. Da bei der Kalkinhalation mitunter geringe Reizerscheinungen auftraten, benutzte ich eine von Woita angegebene Düse, wodurch dieser Uebelstand vollkommen beseitigt wurde. Die von Woita angegebene Düse stellt einen einfachen Hartgummizylinder dar, der unten geschlossen ist und nahe dem unteren Ende 2—3 Bohrungen von je 0,8 mm Weite trägt. Die Düse taucht bis über die Bohrungen in die zu vernebelnde Flüssigkeit ein. Die Vernebelung kommt also direkt durch das Hindurchgehen von 2 oder 3 starken Luftstrahlen durch die Flüssigkeit zustande, während bei der Spieß-Dräger-Düse verschieden weite Bohrungen so angelegt sind, daß die Vernebelungsflüssigkeit erst in die Düse hineingesaugt und oberhalb des Flüssigkeitsspiegels gemeinsam mit der Druckluft durch Bohrungen ausgestoßen wird.



1.



2.

1. Woita-Düse

2. Spieß-Dräger-Düse

a-a Flüssigkeitsspiegel

Inhaliert wurde eine gesättigte Lösung von Calc. chlorat sicc. ohne weiteren Zusatz.

Um nun einmal zu sehen, ob die Calciuminhalationen überhaupt einen Einfluß auf den Kalkspiegel haben, machte ich erst Vorversuche, indem ich nur je eine Punktion vor und nach der Inhalation vornahm. Das Ergebnis war folgendes:

Versuch 1: Pat. M. R. 39 Jahr Asthmabronchitis
Serumkalk vor der Inhalation 10,4 mg %
Dauer der Inhalation 10 Minuten.
Serumkalk 10 Min, n. d. Inhalation 11,6 mg %

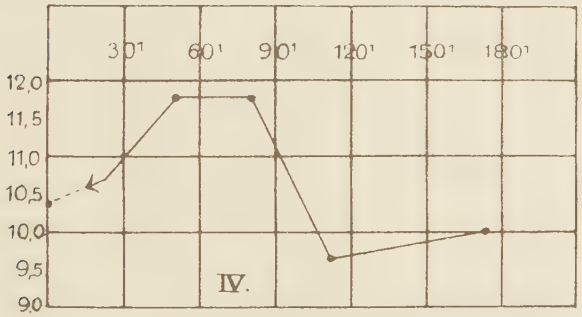
Versuch 2: Pat. Fr. Bronchitis chronica mit asthmatischen Beschwerden.
Serumkalk vor der Inhalation 10,7 mg %
Dauer der Inhalation 12 Minuten
Serumkalk 15. Min. n. d, Inhalation 11,7 mg %

Versuch 3: Pat. Kn. 21 Jahr Hypothyreoidismus
Serumkalk vor der Inhalation 10,4 mg %
Dauer der Inhalation 10 Minuten
Serumkalk 10 Min. n. d. Inhalation 11,2 mg %

Bei allen Versuchen zeigte sich also eine deutliche Erhöhung des Kalkspiegels. Ich ging nun daran, in Serienuntersuchungen auch zeitlich über das An- und Absteigen des Serumkalkspiegels Aufschlüsse zu erhalten. Das Ergebnis war folgendes:

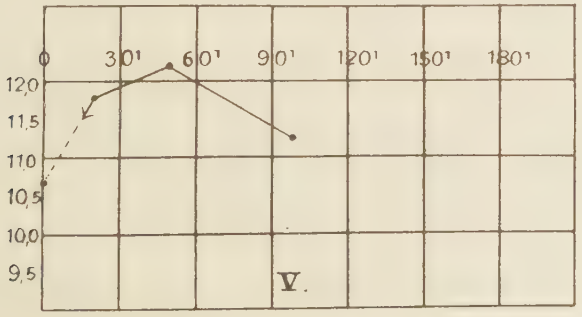
Versuch 4: Pat. Kn. (cf. Versuch 3)

		Serumkalk
1. Punktion 9^{45} h. a. m.		10,4 mg %
Dauer der Inhalation 9^{48}—10^{08}		
2. P.	10^{10}	10,7 „
3. P.	10^{40}	11,8 „
4. P.	11^{10}	11,8 „
5. P.	11^{40}	9,6 „
6. P.	12^{10}	10,0 „



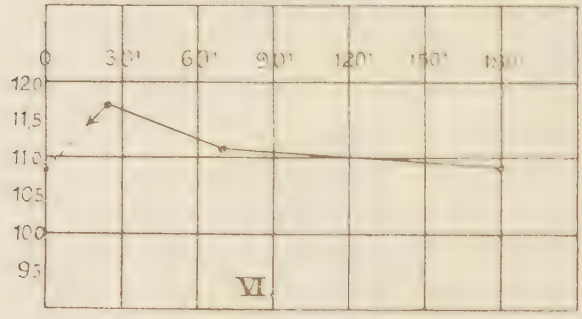
Versuch 5: Pat. M. R. 17 Jahr, Magenatonie.

		Serumkalk
1. Punktion	10^{05}	10.7 mg %
Dauer der Inhalation 10^{10}—10^{25}		
2. P.	10^{30}	11,8 „
3. P.	11^{00}	12,2 „
4. P.	11^{50}	11,3 „



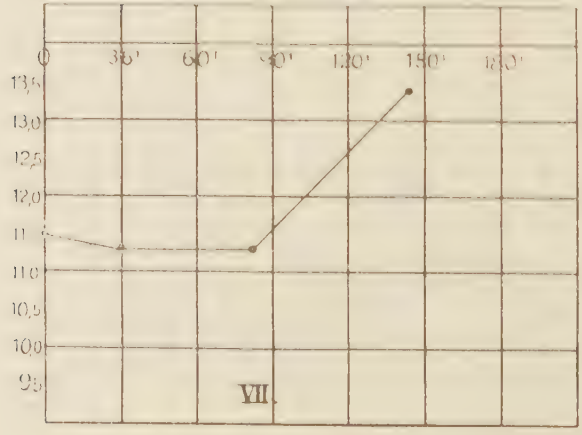
Versuch 6: Pat. Kl. 19 Jahr, Magenatonie, Anacidität.

		Serumkalk
1. Punktion 9^{50} a. m.		10,9 mg %
Dauer der Inhalation 9^{55}—10^{10}		
2. P.	$10^{\cdot\cdot}$	11,7 „
3. E.	$11^{\cdot\cdot}$	11,1 „
4. P.	12^{35}	10,9 „



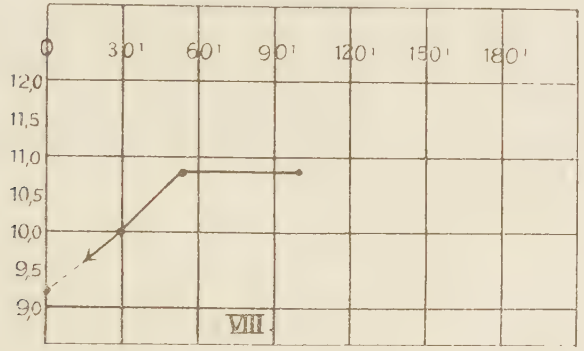
Versuch 7: Pat. Kö. Hysterie, Herpes zoster.

		Serumkalk
1. Punktion 4^{55} p. m.		11,5 mg %
Dauer der Inhalation 5^{02}—5^{20}		
2.	$5^{\cdot\cdot}$	11,3 „
3.	$6^{\cdot\cdot}$	11,3 „
4.	$7^{\cdot\cdot}$	13,4 „



Versuch 8: Pat. Re. Pyelitis.

		Serumkalk.
1. Punktion 4^{25} p. m.		9,2 mg %
Dauer der Inhalation	4^{28}—4^{45}	
2. Punktion	4^{57}	10,0 mg %
3. Punktion	5^{20}	10,8 mg %
4. Punktion	6^{05}	10,8 mg %



Mit Ausnahme von Versuch 7 trat also der Anstieg des Kalkspiegels ziemlich rasch ein. Die Patienten atmeten gleichmäßig, ruhig und ohne Anstrengung. Die individuell verschiedene Größe der Atemexcursionen dürfte nicht ohne Einfluß auf das Eintreten der Wirkung sein. Eine geringe Erhöhung war schon zwei Minuten nach der Inhalation in Versuch 4 zu erkennen; 5 Minuten nach der Inhalalation ist in Versuch 5 der Anstieg schon beträchtlich, um dann in allen Fällen in 10—30 Minuten sein Maximum zu erreichen. Der Abstieg erfolgte langsamer. Bei Versuch 4 zeigt sich 1½ Stunden nach der Inhalation eine geringe Senkung unter den Ausgangswert. In Versuch 5 ist nach 1 Stunde 25 Minuten der Ausgangswert noch nicht erreicht, ebensowenig in Versuch 8 nach einer Stunde 20 Minuten, während wir in Versuch 6 nach zwei Stunden 45 Minuten wieder genau den Anfangswert finden. Eine Ausnahme macht nur Versuch 7. Es handelt sich hier um eine psychisch sehr labile Patientin, und es ist möglich, daß hier psychische Momente bei der Veränderung des Kalkspiegels eine Rolle spielten, worauf auch Glaser[1]). hingewiesen hat. Glaser fand bei hypnotisierten und noch besser bei suggerierten Patienten, die er absichtlich in Erregungszustände versetzte, ein erhebliches Ansteigen des Serumkalkspiegels

[1]) Klin. Woch. 1924. 33 u. Med. Klin. Jahrgg. 20 Nr. 36 pag. 1237. 1924.

bis zu 3,5 mg%. Eine ähnliche Beeinflußbarkeit des Serumkalkspiegels fand er bei Vagotonikern, bei Hysterikern, bei denen er durch Beruhigung nach einem Aufregungszustand den Kalkgehalt von 10,34 auf 8,78 mg% herabsetzen konnte, besonders bei solchen Patienten, die an einem starken Stimmungwechsel litten. Ob nun tatsächlich immer in demselben Sinne Erregung eine Steigerung und Beruhigung eine Senkung des Kalkspiegels zur Folge hat, möchte ich nicht entscheiden; immerhin scheint psychische Beinflussung des Kalkspiegels möglich zu sein, der ich die Schuld an den abweichenden Ergebnissen in Fall 7 zuschreiben möchte. Derselbe Fall zeigt nämlich, wie ich später zeigen werde, auch ein abweichendes Verhalten bei der Inhalation von Adrenalin.

Quantitiv beträgt die Steigerung:

in Versuch	1	11,5%
„	2	9,3%
„	3	7,7%
„	4	13,4%
„	5	14,0%
„	6	7,3%
„	7	16,5%
„	8	17,4%

Durchschnittliche Steigerung 12,1%

Diese Versuche zeigen also eine weitgehende Uebereinstimmung mit den oben erwähnten Katzenversuchen von Heubner und Rona, wenn auch der gefundene Durchschnittswert der Steigerung von 12,1% hinter dem dieser Autoren von 15,5 zurückbleibt. Es ist ja auch zu berücksichtigen, daß bei der Versuchsanordnung bei den Tieren die tracheotomiert waren und durch eine Trachealkanüle atmeten, der Verlust an inhaliertem Nebel weit geringer ist als bei der Inhalation mit der nur vor den Mund gehaltenen Maske beim Menschen.

Diese Werte besagen natürlich nichts über die absolute Menge des aufgenommenen Calciums, und wir dürfen auch aus der großen Differenz der Steigungswerte zwischen subcutaner und intravenöser Zufuhr einerseits, und der durch Inhalation andererseits noch keine Schlüsse auf die absolute Menge des resorbierten Calciums ziehen. Denn es ist zu bedenken, auf welch großer Fläche sich die resorbierte Menge sofort verteilt, und es ist sehr wahrscheinlich, daß ein beträchtlicher Teil des inhalierten Stoffes sofort auf dem Lymphwege in die Gewebe übergeht. Das An-

steigen des Blutkalks kann immer nur ein Hinweis darauf sein, daß der Körper einen Überschuß an Ca-Ionen in sich aufgenommen hat; über die Menge erfahren wir auf diesem Wege nichts. Besonders klar wird dies auch noch durch folgende Überlegung: Wie später noch besprochen werden soll, ist die Zufuhr von Calcium ein ausgezeichnetes Mittel gegen Asthma bronchiale. Ebenso gute Erfolge hat man bei dieser Erkrankung auch mit Adrenalin, das subcutan zugeführt, imstande ist, einen asthmatischen Anfall manchmal mit einem Schlage zu beseitigen. Nun hat sich aber gezeigt, daß der Blutkalkspiegel nach Zufuhr von Adrenalin sinkt. Dieser Widerspruch läßt sich nur dadurch erklären, daß der Kalk aus dem Blut nach Adrenalinzufuhr in die Gewebe abgedrängt wird, wie es auch von Kylin[1]) u. a. angenommen wird.

Das Befinden der Patienten war während der Inhalation immer gut, und ein gewisses Wohlbefinden hielt auch noch einige Stunden nach der Inhalation an. Es kann dieses natürlich psychisch bedingt sein; jedenfalls beobachtete ich niemals Reizerscheinungen oder sonst unangenehme Sensationen durch die Calciuminhalation. Auch wurde niemals über schlechten Geschmack geklagt, was gegenüber den Klagen hierüber bei oraler Zufuhr therapeutisch ins Gewicht fallen könnte. Auf die sonstigen therapeutischen Anwendungen der Calciuminhalation soll später eingegangen werden.

Um weiterhin die Wirkung inhalierter Substanzen zu erkennen, beobachtete ich am Verhalten des Serumkalkspiegels, inwieweit Adrenalin, auf diesem Wege zugeführt, seine allerdings nicht ganz einheitliche Wirkung im Sinne einer Senkung des Serumkalkspiegels auszuüben vermag. Es sei mir gestattet, die in dieser Richtung vorliegenden Untersuchungen zu einem Vergleich mit den von mir gefundenen Resultaten heranzuziehen und auch durch Besprechung der neuesten Anschauung über die Wechselbeziehungen zwischen Hormonen und anorganischen Körperbestandteilen eine Erklärung für einige sich dabei anscheinend ergebende Widersprüche zu finden.

Wohl vereinzelt steht die Anschauung von R. Mayer[2]), der bei seinen Untersuchungen an gesunden, rachitischen und spasmophilen Säuglingen fand, daß Adrenalinvorbehandlung ohne Einfluß auf den Blutkalk sei. Schiff und

[1]) Klin. Woch. 1925, Nr. 17, pag. 807.

[2]) Arch. f. Kind. heilk. 70 pag. 170.

Peiper[1]) fanden bei Beobachtung des Kalkumsatzes bei mit Adrenalin behandelten Säuglingen unter 4 Fällen in 2 Fällen eine negative, in einem Falle eine sinkende, in einem Falle eine steigende Kalkbilanz. Friedberg[2]) weist bei seinen pharmakologischen Prüfungen des vegetativen Nervensystems auf gewisse paradoxe und unspezifische Wirkungen des Adrenalins hin. So beobachtete er Pulsverlangsamung mit Blutdruckerhöhung. Bauer[3]) erwähnt, daß ihm im allgemeinen trotz sympathischer Innervation der Schweißdrüsen nach Adrenalin nicht auftretendes Schwitzen doch in drei Fällen aufgefallen sei. Friedberg erwähnt eine Dissertation von Witzmann, der die sehr bemerkenswerte Beobachtung machte, daß bei Katzen, denen Thyreoidea und Pharathyreoidea entfernt waren, Adrenalin anfangs auf die Glycosurie unwirksam war und erst später beim Auftreten der tetanischen Erscheinungen Glycosurie auftrat. Die Untersuchungen in neuerer Zeit von Billigheimer[4]) Dresel und Katz[5]) lauten allerdings übereinstimmend, daß nach Adrenalinzufuhr der Blutkalk in der Regel sinkt, obgleich auch diese Autoren Abweichungen von der Regel feststellten.

Zondek[6]) hat, gestützt auf eine lange Reihe von Versuchen, die „Lehre von der Identität von Nerv-Ionen- und Giftwirkung" aufgestellt[7]). Zondek hat am Verhalten des vegetativen Nervensystems den Ionenantagonismus insbesondere für Calcium und Kalium nachgewiesen, indem er zeigte, daß Zufuhr von Calcium dieselbe Wirkung hat wie Reizung des Sympathicus oder Zufuhr von Adrenalin[8]). Analoge Verhältnisse herrschen im Antagonistensystem Kalium-Vagus-Muscarin. In die Gruppe dieser sog. Gifte gehören z. B. die körpereignen, durchaus lebenswichtigen Substanzen, Cholin, Histamin und Guanidin. Von Adrenalin sagt Zondek: „Hätten wir das Adrenalin schon in

[1]) Jahrb. f. Kind. heilk. 93 pag. 160.

[2]) Ergebnisse der inneren Medizin- und Kinderheilkunde 1921, 20 pag. 173.

[3]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1912. 107 pag. 39.

[4]) Klin. Woch. schr. 1922, Nr. 6.

[5]) Klin. Woch. schr. 1922. Nr. 32.

[6]) Klin. Woch. schr 1925, Nr. 17.

[7]) Zondek versteht hier unter Giften körperfremde oder körpereigne in kleinsten Mengen große Wirkungen nach sich ziehende Substanzen, die zu den Elektrolyten — nach Zondeks Nomenklatur körpereigenen anorganischen Substanzen — gewisse Beziehungen haben, die darin bestehen, daß sie in ihren Wirkungen identisch sind und gegeneinander ausgetauscht werden können.

[8]) Dtsch. Med. Woch. 1921. Nr. 50,

Händen gehabt, ehe entdeckt worden ist, daß es von der Nebenniere produziert wird, so würden wir es sicherlich als eines der stärksten Gifte bezeichnet haben." In früheren Arbeiten hat Zondek die Bedeutung der Elektrolyte für die Giftwirkung schon erkannt und gezeigt, daß durch Änderung der Ionenkonzentration eines Elektrolyts, z. B. des Calciums, geradezu Umkehrungen der Giftwirkung eintreten können.

Zondek spricht ferner von der Zweiphasenwirkung der Hormone. Jedes Hormon hat außer der für dieses Hormon typischen Wirkung noch eine entgegengesetzt gerichtete, und durch geeignete Aenderung im Milieu der Elektrolyte ist es möglich, eine der beiden Wirkungen über die andre dominieren zu lassen. Zondek und Ucko[1]) ist es gelungen durch Versuche die Wirkung der Elektrolyte für das Insulin nachzuweisen, indem Sie durch Zufuhr von Calciumchlorid oder Magnesiumchlorid die normalerweise nur geringe reaktive, d. h. der Blutzuckersenkung folgende Blutzuckersteigerung sehr erheblich vergrößern konnten. Sie sind geneigt, die ähnliche Zweiphasenwirkung anderer Hormone, wie sie Zondek und Reiter[2]) für das Thyroxin gefunden haben, wie sie ferner in den sich widersprechenden bald als diuresehemmend, bald als diuresesteigernd bezeichneten Einflüssen der Hypophysenhinterlappenpräparate zum Ausdruck kommen, auf dieselbe Elektrolytenkonstellation zurückzuführen. Mir scheint speziell für das Adrenalin, die von Kylin[3]), gefundene Beeinflussbarkeit der Adrenalinblutdruckwirkung durch Calciumzufuhr sehr für die Richtigkeit dieser Anschauung zu sprechen. Er zeigte, daß der Blutdruck beim Adrenalinversuch nach Calciumchloridinjektionen bedeutend höher anstieg als ohne solche, daß Calcium also die den Blutdruck steigernde Phase des Adrenalin verstärkt. Ja er konnte sogar weiter zeigen, daß bei der durch ihren niedrigen Blutkalkgehalt ausgezeichneten essentiellen Hypertonie die sog. paradoxe Adrenalinreaktion, die sich durch ihre verstärkte, den Blutdruck senkende Phase bemerkbar macht, durch Zufuhr von Kalk in eine normale, den Blutdruck steigernde, umkehrt. Hier ist also zweifellos der Zusammenhang von Ionen- und Giftwirkung sehr offensichtlich,

Sollten diese Anschauungen zu recht bestehen, so ist von einer „Lehre der Identität von Nerv-, Ionen- und

[1]) Klin. Woch. schr, 1925 Nr. 1 pag 6

[2]) Klin. Wochenschr. 1923 Nr. 29 und Ztschr. f. klin Med. 1923, 99 139

[3]) Klin. Woch. 1925 Nr. 17

Giftwirkung" ferner zu erwarten, daß Elektrolytveränderungen in der Zelle auch durch Nerveneinwirkung hervorgerufen werden können; auch dem entsprechen Versuche Zondeks.[1]) Seine Versuche, die sich auf das vegetative Nervensystem beziehen, ergaben an den Zellen des Erfolgsorgans bei Vagusreizung ein Übergewicht von K-Ionen, bei Sympathicusreizung ein Übergewicht von Ca-Ionen.

Schließlich ist zu erwarten, daß auch eine Hormonwirkung eine Verteilungsänderung der Elektrolyte an den Zellen des Erfolgsorgans hervorrufen muß. Das geht außer aus den Arbeiten der oben erwähnten Autoren auch noch aus Versuchen Wollheims[2]) und Okamotos[3]) hervor, welch letzterer zu gleichen Ergebnissen auch am quergestreiften Skelettmuskel kam.

Aus allen diesen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß die merkwürdige Übereinstimmung von Nerv-, Ionen und Giftwirkung hinsichtlich ihrer physiologischen Wirkung in der jeweils für die betreffende zusammengehörige Gruppe (z. B. Sympathicus-Calcium-Adrenalin und Vagus-Kalium-Muscarin) gleichgearteten Verschiebung der Ionenkonzentration begründet ist. Nicht unerwähnt soll an dieser Stelle bleiben, daß auch schon weitergehende Untersuchungen vorliegen, die sich, fußend auf obigen Arbeiten, mit dem Problem befassen, welche Veränderungen diese Änderung der Elektrolytenkonzentration in der Zelle an den übrigen Zellbestandteilen hervorrufen. Es hat sich gezeigt[4]), daß enge Beziehungen zwischen dem Elektrolytensystem und den Lipoiden bestehen.

Sehr hervorheben möchte ich nun, daß das Wesentliche bei diesen Vorgängen die Elektrolyten veränderung am Erfolgsorgan, nicht aber im Blutserum ist. Es walten auch hier dieselben Bedenken ob, die wir bei der Frage hatten ob wir aus der Erhöhung des Kalkspiegels nach Kalkzufuhr auf die Menge des resorbierten Kalkes schließen könnten. Das Serum ist nur immer der Schauplatz der Kalkwanderung. Es kann aus einem niedrigen Kalkspiegel im Serum nicht auf einen geringen Kalkgehalt der Gewebe geschlossen werden. So sind bei der Senkung des Kalkspiegels im

[1]) loco cit. und biochem. Ztschr. 132, 362, 1922.

[2]) Riochom. Ztschr. 151, 416, 1924.

[3]) Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 204, 726, 1924.
([2 und 3] zitiert bei Zondek loc. cit.).

[4]) Arbeit von Dresel und Sternheimer, Klin. Woch. 1925, Nr. 17, pag, 816

Serum durch Adrenalin noch niemals tetanische Erscheinungen, die Kennzeichen des Kalkmangels im Gewebe, beobachtet worden.

Wenn wir nun auf Grund der Zondek'schen Arbeiten annehmen, daß es eine Zweiphasenwirkung der Hormone gibt, und wenn es richtig ist, daß diese wesentlich bedingt ist durch das Elektrolytenmilieu, so werden wir umgekehrt auch folgern müssen, daß gleichzeitig mit diesen einander entgegengesetzten Phasen bei der Hormonwirkung auch die entsprechenden Schwankungen im Elektrolytengehalt einhergehen. Auch hierüber finden sich Angaben in der Literatur, allerdings nur wenige. Ist es schon an und für sich schwer, bei den individuell sehr verschieden ablaufenden Reaktionen den richtigen Zeitpunkt für die Blutentnahme abzupassen, so wird das erst recht bei dieser kurzdauernden und gegenüber der Hauptwirkung eines Hormons weniger ausgeprägten antagonistischen Nebenwirkung der Fall sein. Jansen[1]) erwähnt in seinen oben angeführten Kalkstudien am Menschen, daß er nach Kalkzufuhr nach beendeter Steigerung des Kalkspiegels eine geringe Senkung beobachtete. Es ist bei der Calciuminhalation in Versuch 4 auf die gleiche Beobachtung hingewiesen worden. Nach der „Lehre von der Identität der Nerv-Jonen- und Giftwirkung" ist es gleichgültig, ob diese Elektrolytenverschiebung direkt durch Elektrolytzusatz oder durch ein analog wirkendes Hormon zustande kommt. So werden wir z. B. beim Adrenalin eine der Senkung entgegengesetzte Steigerung des Serumkalkspiegels erwarten. Es ist denkbar, daß der zeitliche Ablauf dieser Vorgänge von der Elektrolytenkonstellation abhängt, die die Hormone bei Beginn ihrer Wirksamkeit im Körper vorfinden, worauf später noch hingewiesen werden wird.

Fassen wir alle diese Momente zusammen, so dürfte es einleuchtend sein, warum in den Anschauungen über die Wirkungsweise der Hormone auf die Elektrolyte bisher so wenig Übereinstimmung herrscht. Um nun dafür eine Erklärung zu finden und weiter die nun folgenden Inhalationsergebnisse beim Adrenalin in die Reihe der oben gemachten Beobachtungen einordnen zu können, habe ich obige Ausführungen für nötig gehalten.

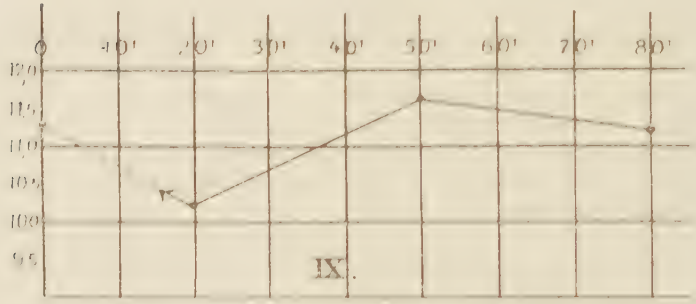
Zur Inhalation wurde die Flasche des Spieß-Dräger'schen Apparates mit einigen ccm der gewöhnlichen Suprareninlösung 1:1000 beschickt unter Zusatz einiger Tropfen

[1]) loc cit.

Glycerin zur Erzielung der notwendigen Nebeldichte. Sonst wurde in der gleichen Weise wie bei der Calciuminhalation verfahren. Die Ergebnisse der Serumkalkbestimmungen nun waren folgende:

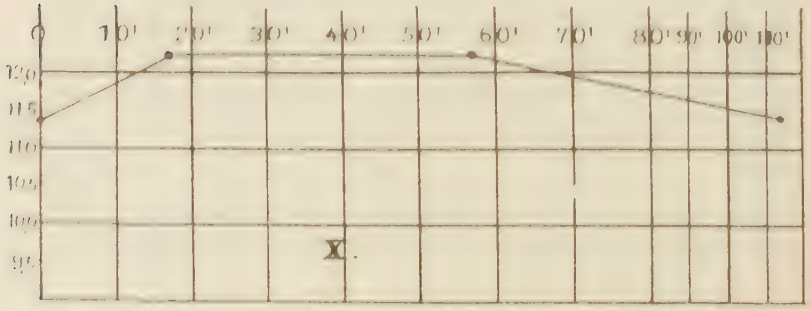
Versuch 9: Pat. M. R., Asthma bronchiale, 39 Jahr.

		Serumkalk
1. Punktion 9^{25} a. m.		11,2 mg %
Dauer der Inhalation 9^{30}	9^{55}	
2. P.	9^{60}	10,2
3. P.	10^{20}	11,6
4. P.	11^{20}	11,2



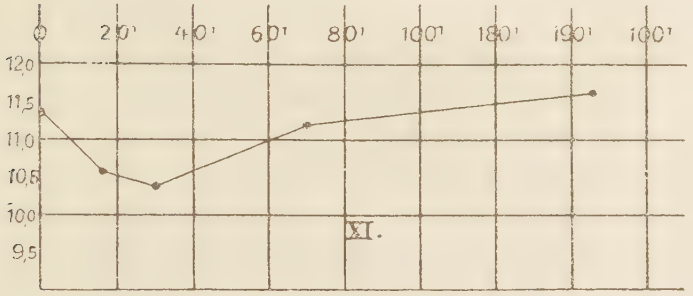
Versuch 10: Pat. Kö. (cf. Versuch 7).

		Serumkalk
1. Punktion 6^{05} p. m.		11,3 mg %
Dauer der Inhalation 6^{10}	6^{25}	
2. P.	$6^{\ldots}$	12,2
3. P.	7^{05}	12,2
4. P.	7^{20}	11,4



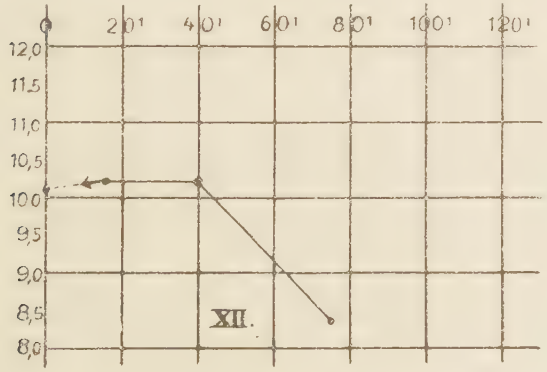
Versuch 11: Pat. Fi., Pyelonephritis, 23 Jahr

		Serumkalk
1. Punktion	10^{50} a. m.	11,4 mg. %
Dauer der Inhalation	10^{50}—11^{10}	
2. P.	11^{12}	10,6
3. P.	11^{22}	10,4
4. P.	11^{32}	11,2
5. P.	12^{25}	11,7



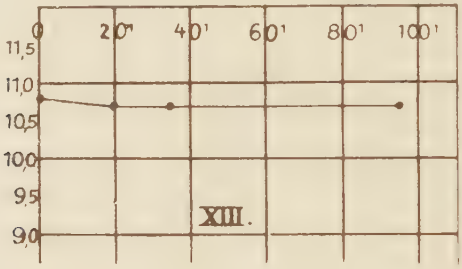
Versuch 12: Pat. Rei. (cf. Versuch 8).

		Serumkalk
1. Punktion	4^{16} p. m.	10,1 mg %
Dauer der Inhalation	4^{20}—4^{35}	
2. P.	4^{35}	10,2
3. P.	5^{00}	10,2
4. P.	5^{30}	8,4



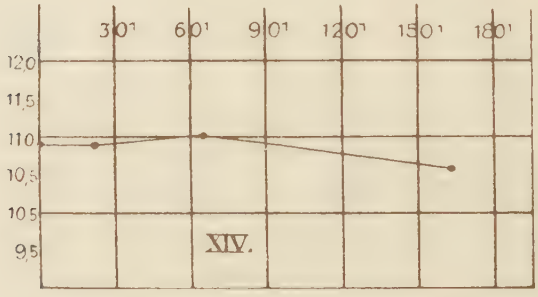
Versuch 13: Pat. Kl., Neurasthenie.

		Serumkalk
1. Punktion 3^{50} p. m.		10,8 mg %
Dauer der Inhalation 3^{53}—4^{10}		
2. P.	4^{12}	10,7
3. P.	4^{27}	10,7
4. P.	5^{10}	10,7



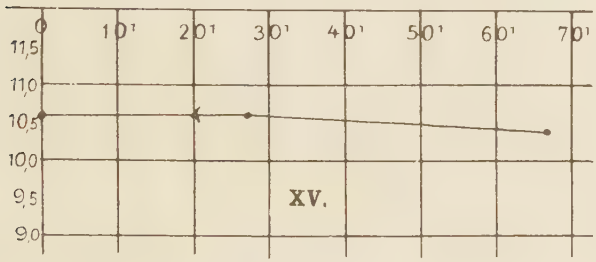
Versuch 14: Pat. Pat., Hypogenitalismus, 19 Jahr.

		Serumkalk
1. Punktion 4^{15} p. m.		10,9 mg %
Dauer der Inhalation 4^{20}—4^{40}		
2. P.	4^{57}	10,9
3. P.	5^{20}	11,0
4. P.	6^{20}	10,6



Versuch 15: Pat. We., Cholecystitis' 36 Jahr.

		Serumkalk
1. Punktion	5^{36} m. p.	10,6 mg %
Dauer der Inhalation	5^{40}—6^{00}	
2. P.	6^{07}	10,6
3. P.	6^{10}	10,4



Gleich der Versuch 9 zeigt in charakteristischer Weise die Zweiphasenwirkung des Adrenalins. Nach 20 Minuten hat die Blutkalkkurve ihren Tiefstand, nach weiteren 30 Minuten ist sie über den Ausgangswert hinaugestiegen, um nach insgesamt 80 Minuten zum Ausgangswert zurückzukehren. Die senkende Wirkung des Adrenalins auf den Serumkalkspiegel ist auch mehr oder weniger an allen übrigen Versuchen, abgesehen von Versuch 10, deutlich zu erkennen. Über den zeitlichen Ablauf dieser Wirkung scheint nicht dieselbe Regelmäßigkeit vorzuherrschen wie bei der Kalkinhalation. Bald setzt die Wirkung wie in den Versuchen 9, 10 und 11 sofort nach Beendigung der Inhalation ein, bald haben wir ein Latenzstadium bis zur erkennbaren Senkung. Versuch 10 macht wieder eine Ausnahme. Es handelt sich bei diesem Versuch um dieselbe psychopathische Patientin wie in Versuch 7. Ich fand hier eine paradoxe Wirkung im Sinne einer Steigerung des Kalkspiegels, und ich möchte dieses Ergebnis den oben erwähnten, von Friedberg gefundenen paradoxen Wirkungen des Adrenalins an die Seite stellen. Es ist wohl möglich, daß dem Anstieg des Kalkspiegels ein kurz dauernder Abfall vielleicht noch während der Inhalation voraufgegangen ist, und daß in dem weiter oben besprochenen Sinne durch eine bestimmte Elektrolytenkonstellation in diesem Falle die den Blutkalk steigernde Komponente der Adrenalinwirkung besondes deutlich hervortritt. Sehr gering sind die Schwankungen des Kalkspiegels in den Versuchen 13, 14 und 15. Sie liegen innerhalb der

Fehlergrenze der Methode. Möglicherweise wird das Adrenalin auf dem Inhalationswege doch nicht in der Konzentration in einzelnen Fällen resorbiert, daß eine deutlich erkennbare Senkung immer eintritt. Es traten bei der Inhalation auch in keinem Falle die üblichen Erscheinungen der Adrenalinwirkung wie bei subcutaner oder intravenöser Applikation ein. Ich beobachtete in einem Falle während und nach der Inhalation den Blutdruck und fand keine Beeinflussung. Dieser Befund stimmt mit einer Angabe Zuelzers[1]) überein, die dieser Autor in seiner Arbeit über die therapeutische Anwendung des Adrenalins bei akuten Katarrhen der oberen Luftwege macht. Die geringe Pulsbeschleunigung, die ich beobachtete, entsprach der etwas forcierten Atmung.

Besonders Patient M. R. von Versuch 9, der an einem schweren Asthma bronchiale litt, empfand die Inhalation sehr wohltuend. Er war während der ganzen Zeit der Inhalation, die auch weiter täglich therapeutisch bei ihm angewendet wurde ohne Anfälle. Auch ein anderer Patient mit asthmatischen Beschwerden, bei dem ich aber Blutkalkwerte nicht erhalten konnte, empfand die Inhalation immer sehr wohltuend.

Somit wende ich mich der Besprechung der therapeutischen Nutzanwendung obiger Ergebnisse der Inhalationsversuche zu. Zuelzer[2]) hat das Calcium als Inhalationsmittel empfohlen bei akuten Katarrhen der oberen Luftwege. Herrn Dr. Woita verdanke ich die Mitteilung über sehr zufriedenstellende therapeutische Erfolge mit seinem Rauminhalatorium, in dem ausschließlich Calcium chloratum vernebelt wird. Die Inhalation von Calcium dürfte weiterhin bei allen übrigen mit erniedrigtem Kalkgehalt des Blutes einhergehenden Erkrankungen, wenn auch vielleicht nicht allein, so doch sicher zur Unterstützung der sonst üblichen Kalkanwendung zu empfehlen sein. Ich denke dabei an die Tetanie, die essentielle Hypertonie, die verschiedenen Erscheinungsformen der Vagotonie, denen ja neuerdings Kylin[3]) die essentielle Hypertonie zurechnet. Das größte Anwendungsgebiet für die Kalkinhalation scheinen mir aber die katarrhalischen, dem Asthma bronchiale vergesellschafteten Erkrankungen der Atemwege zu sein. Das

[1]) Berliner Klin. Woch. schr. 1911, pag. 285.
[2]) loc. cit.
[3]) loc. cit.

Adrenalin ist mehrmals in der Literatur als Inhalationsmittel erwähnt. Pick[1]) erwähnt 2 Fälle von Asthma bronchiale, bei denen er durch Inhalation mit dem Spieß'schen Vernebeler sehr gute Erfolge hatte. Zuelzer schlägt in seiner oben erwähnten Arbeit ebenfalls Adrenalin zur Inhalation vor. Er führt die günstige Wirkung des Adrenalins bei den katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege auf die Kombination von sekretionshemmender und lokal abschwellender Wirkung des Adrenalins zurück. Ich möchte die allerdings noch hypothetische Anreicherung der Gewebe an Kalk ebenfalls anführen. Es ist denkbar, daß die Sympathicuswirkung, mag sie nun durch Adrenalin direkt oder durch den in die Gewebe gedrängten Kalk hervorgerufen werden, bei der Inhalation besonders in dem Nervengebiet der Bronchien besonders zur Wirkung kommt. Jedenfalls ist die lokal abschwellende Wirkung des Adrenalins ein mindestens ebenso wichtiger Faktor. Also auch für die Adrenalin-Inhalation sind die asthmatischen Erkrankungen ein dankbares therapeutisches Feld. So wird es auch von Segel[2]) zur Behandlung des Asthma bronchiale empfohlen. Er ließ es mit Sauerstoff aus einer eigenen Vorrichtung am Sauerstoffapparat inhalieren. Ich selbst habe die guten Erfolge an den beiden Asthmatikern schon erwähnt.

Es ist also zusammenfassend zu sagen:

Es ist durch Versuche an Menschen gezeigt worden, daß es möglich ist, auf dem Inhalationswege Stoffe in physiologisch und therapeutisch wirksamer Menge dem Körper zuzuführen.

Inhalation von Calcium chloratum erhöht den Serumkalkspiegel beim Menschen.

Inhalation von Adrenalin erniedrigt im allgemeinen den Kalkspiegel im Blute.

Therapeutisch sind beide Stoffe als Inhalationsmittel bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege, insbesondere bei Asthma bronchiale, zu empfehlen.

Herrn Geh.-Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski erlaube ich mir, für die Überlassung des Materials und die Durchsicht der Arbeit, Herrn Priv.-Doz. Dr. Schäffer für die Anregungen und das Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

---

[1]) Med. Klin. 1911, Nr. 5.

[2]) Zentralblatt f. m. Med. 1910, Nr. 23.

Lebenslauf

Verfasser, Walter Riesenfeld, Preuße, jüdischer Konfession, wurde am 5. August 1900 als Sohn des Kaufmanns Nathan Riesenfeld und seiner am 17. Mai 1924 verstorbenen Ehefrau Sara, geb. Kalmus, in Breslau geboren. Seine Vorbildung erhielt er auf dem humanistischen König-Wilhelms-Gymnasium in Breslau, das er Ostern 1919 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Während des vorklinischen Studiums bezog er die Universität Breslau, wo er im Sommer 1921 die ärztliche Vorprüfung mit der Zensur „sehr gut" bestand. Das klinische Studium betrieb er während zweier Semester an der Universität München, darauf ging er wieder nach Breslau zurück, wo er am 11. September 1924 die ärztliche Prüfung ebenfalls mit dem Prädikat „sehr gut" bestand. Im Anschluß daran war er 5 Monate in der medizinischen Universitätsklinik (Dir. Geh.-Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski) und sieben Monate am städt. Krankenhaus München-Schwabing (Dir. Prof. Dr. Neubauer) als Medizinalpraktikant tätig. Zurzeit ist er Volontärarzt an der Frauenabteilung des städt. Krankenhauses Allerheiligen zu Breslau (Dir. Prof. Dr. Asch).